Aus dem Hygienischen Institut der Universität
Münster i. Westf.
Direktor: Prof. Dr. Jötten.

Vergleichende Versuche über die Virulenz von Streptokokken-Stämmen nach den Methoden von Bürgers, Fromme und Sigwart.

Inaugural-Dissertation

verfaßt und
der Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster
zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Anton Beyer, Medizinal-Praktikant
aus Rheine i. Westf.

Th. Rieping, Rheine i. Westf.

Gedruckt mit Genehmigung der Westfäl. Wilhelms-Universität Münster i. Westf.

Dekan: Prof. Dr. Vogt.

Referent: Priv.-Doz. Dr. Sartorius.

Korreferent: Prof. Dr. Jötten.

1931.

Meinen Eltern.

Vergleichende Versuche über die Virulenz von Streptokokken-Stämmen nach den Methoden von Bürgers, Fromme und Sigwart.

Die Frage der exakten Bestimmung der Virulenz von Streptokokken hat seit langem sowohl seitens des Klinikers als auch seitens des Bakteriologen große Bearbeitung gefunden. Das zeigt sich einmal in der Anzahl von Methoden, die sich seit der Reinzüchtung der Streptokokken von Ogston, Fehleisen und Rosenbach im Laufe der Zeit entwickelt haben, dann aber auch an der kritischen Stellungnahme von Nachuntersuchern gegenüber den in Betracht kommenden Methoden, sodaß die Frage wohl noch immer nicht zur Zufriedenheit gelöst sein dürfte.

Schon 1898/99 versuchen Beyer und Syngaewskji mit Hilfe metallischen Silbers virulente von avirulenten Streptokokken zu scheiden. Ihre Versuchsanordnung bestand darin, daß sie ein Silberplättchen auf eine beimpfte Agarplatte legten und feststellten, in welchem Umkreise noch Streptokokken-Kolonien angingen. Je geringer der sterile Umkreis um die Plättchen nach 24 Stunden war, um so größer sollte die Virulenz der Keime sein. Eine kritische Nachprüfung dieser Methode ist in neuerer Zeit nicht erfolgt, wohl mit aus dem Grunde, weil die Resistenz der Bakterien mit ihrer Virulenz nicht immer in Einklang zu stehen braucht, und auch die chemische Verschiedenheit der Nährböden die Resultate verschieden gestalten kann.

Von größerem Interesse waren die Methoden, welche Fromme im Jahre 1908/09 vorschlug. Fromme glaubte einmal mit Hilfe seines Blutschwamm-Verfahrens, andererseits durch seine Lezithin-Bouillon-Methode einen Weg zur Unterscheidung von pathogenen und saprophytären Streptokokken gefunden zu haben.

Als Blutschwamm verwandte Fromme ausgewaschene menschliche Blutkörperchen in Kochsalzlösung. Nach seiner Ansicht haben Blutschwamm und Lezithin eine hemmende Wirkung gegenüber virulenten Streptokokken. Dies soll sich bei der Blutschwamm-Methode daran zeigen, daß nach 24stündigem Verweilen von eingesäten Streptokokken in Blutschwamm virulente Streptokokken bei Aussaat auf

Blutagar in viel geringerer Koloniezahl angehen als avirulente; bei der Lezithin-Methode soll ein avirulenter Streptokokken-Stamm einen höheren Zusatz von Lezithin ohne Hemmung vertragen als ein virulenter.

Von den Nachuntersuchern fand Kathe bei der Blutschwamm-Methode ziemlich dieselben Resultate wie Fromme, indem sich Streptokokken, die bei infausten klinischen Fällen gezüchtet waren, auch nach der Fromme'schen Blutschwamm-Methode als virulent erwiesen. Auch Sigwart bestätigte die Brauchbarkeit des Blutschwamm-Verfahrens hinsichtlich der Virulenz, während Bürgers die verschiedenartigen Ergebnisse, die mit dieser Methode gefunden wurden, zum Teil damit erklären wollte, daß größere Schwankungen in der Einsaatmenge den späteren Befund täuschend beeinflussen könnten. Auch Hamm hält diese Methode aus ähnlichen Gründen nicht für einwandfrei und gibt Verbesserungsmöglichkeiten hinsichtlich der Einsaat an.

Während die Blutschwamm-Methode Fromme's von mancher Seite immerhin als geeignet angesehen wurde, lauten die Urteile über das Lezithin-Verfahren im allgemeinen ungünstiger.

Sowohl Sachs, Traugott wie Bürgers und Hamm lehnen diese Methode für die Unterscheidung von virulenten und avirulenten Streptokokken als ungeeignet ab; Auch Thaler glaubt nicht aus dem unterschiedlichen Verhalten von Stämmen bei dieser Methode auf ihre Virulenz schließen zu können und Franz wies darauf hin, daß der gleiche Stamm sich wechselnd wie ein virulenter oder avirulenter verhalten könne; deshalb lehnt er für Prognose und Diagnose puerperaler Streptokokkenerkrankungen die Fromme'sche Lezithin-Methode ab.

Eine weitere Prüfungs-Methode knüpfte sich dann an das von Metschnikoff gefundene Phänomen der Phagozytose, das nach Ausbau von Wright, Marchand, Denys u. a. 1910 von Bürgers für die Bestimmung von Virulenzunterschieden bei Streptokokken in der bekannten Form herangezogen wurde, daß Blut und Streptokokken in einem bestimmten Mischungsverhältnis zusammengebracht und nach gewisser Zeit Blutausstriche gemacht wurden, in denen die Anzahl der Leukozyten festgestellt wurde, die keine Streptokokken aufgenommen haben. (Virulenzzahl). Diese Zahl liegt nach

Bürgers bei avirulenten Streptokokken zwischen 0 u. 30, bei virulenten zwischen 50 u. 100. Auch bei der Bürger'schen Methode sind die Ergebnisse der Nachuntersuchungen nicht ganz eindeutig. So lehnten Schäfer und Vosselmann dieselbe als nicht geeignet ab und auch Heynemann berichtete in seiner Nachuntersuchung der Bürger'schen Methode mit einer Anzahl Stämmen manchmal über schwankende Resultate.

Einen breiten Raum nehmen dann die Versuche ein, die bakterizide Kraft des Gesamtblutes gegenüber den Streptokokken als Maßstab für die Virulenz der Keime zu benutzen.

Schottmüller, der als erster mit Barfurth auf diese Möglichkeit hinwies, impfte noch die zu untersuchenden Streptokokken in Normalblut und machte dann nach gewissen Zeiträumen Aussaaten auf Blutagar von dieser Mischung, wobei die virulenten Keime sich stärker vermehren sollten als avirulente.

Im Verlaufe der Nachuntersuchungen über diese Methode wurde auch die Frage der Beziehungen der hämolytischen Fähigkeit der Streptokokken zu ihrer Virulenz eingehend geprüft.

Während Schottmüller, Winter, Leschke und Kirstein noch auf dem Standpunkt standen, daß die hämolytische Fähigkeit mit der Virulenz in naher Beziehung stehe, haben die Untersuchungen von Bumm, Jötten, Walthard, Sigwart, Schlesinger, Boxer, Schumacher, Traugott und Goldstrom, Bondy u. a. gezeigt, daß die Hämolyse nicht mit der Virulenz parallel zu gehen braucht, da einerseits hämolytische Keime auch bei gesunden Gebärenden gefunden wurden, andererseits die Hämolyse unter bestimmten biologischen Bedingungen schwinden kann, ohne daß die Virulenz sich ändern braucht.

Wesentlich biologischer erscheint jedoch das heute noch sehr übliche Verfahren von Ruge und Philipp, wonach die Keime in das Patientenblut eingeimpft werden.

Von der Reihe der Nachuntersucher lehnten Baake, Lehmann u. a. diese Methode wegen ihrer beschränkten prognostischen Bedeutung ab, wobei Lehmann besonders betonte, daß er mit Fremdblut ziemlich dieselben Resultate erzielte, wie mit Eigenblut; Radice, Gambetti, Joseph, S. und Sachs, G., Pfalz u. a. jedoch erzielten bei ihren Versuchen mit der Ruge-Philipp-

schen Methode recht günstige Ergebnisse und sprechen ihr daher eine ziemlich hohe klinische Bedeutung zu.

Pfalz hat in letzter Zeit die Ergebnisse von 22 Nachuntersuchern der Ruge-Philipp'schen Methode zusammengestellt. Es geht daraus hervor, daß 17 Nachuntersucher diese Methode anerkennen, während 5 sich ablehnend verhalten.

Aus diesen Nachuntersuchungen berechnet Pfalz 80,7% richtig gestellter Prognosen; nach seinen eigenen Versuchen stellt sich der Prozentsatz exakter Prognosen jedoch noch um einiges günstiger, sodaß nach ihm diese Methode als ein wertvolles Hilfsmittel sowohl für Diagnose als auch für die Prognose einer Strepto- bezw. Staphylokokkenerkrankung für den klinischen Betrieb anerkannt werden muß.

Ein weiterer interessanter Versuch der Virulenzbestimmung stammt dann von Sigwart. Sigwart ging bei seinem Verfahren von dem Gedanken aus, daß virulente Streptokokken alle Nährstoffe, die sie zu ihrem Fortbestehen notwendig haben, aus der Bouillon verbrauchen, und daß diese Bouillon anderen ebenso virulenten Stämmen nicht mehr hinreichend Nährstoffe bietet, darin zu wachsen, wohl aber denjenigen Streptokokken, die weniger Nährstoffe gebrauchen resp. anspruchsloser sind — den avirulenten. Während Sigwart in einer großen Anzahl von Fällen die Ergebnisse seiner Methode mit dem klinischen Befunde in Einklang zu bringen vermochte, haben die Nachuntersuchungen, die von Beckmann, Neu und Neuer vorliegen, keinerlei Bestätigungen bringen können.

In neuerer Zeit hat man dann auch noch versucht, aus dem gewebsbiologischen Verhalten der Streptokokken im Tierkörper Rückschlüsse auf ihre pathogenen Eigenschaften zu ziehen.

Dreyer prüfte die Virulenz durch Einspritzen der Streptokokken in das Kniegelenk von Kaninchen, während Kasahara und später Dold an intracutanen Quaddeln bei Kaninchen über die Eigenschaft der Keime sich zu unterrichten versuchten.

Dold kommt dabei zur Aufstellung gewisser Typen der Streptokokken bezüglich ihres gewebsbiologischen Verhaltens, die vielleicht bei weiterer Auswertung und Ergänzung der Befunde von großem Interesse sind.

Eigene Versuche.

Soweit wir nun auch schon durch die verschiedenen Methoden mehr oder minder brauchbare Kriterien zur Beurteilung der Virulenz gefunden haben, so ist doch in den bisherigen Untersuchungen insofern vom experimentellen Standpunkt in der Hinsicht einseitig verfahren worden, als man kaum versucht hat, die mit einer Methode bestimmten Virulenzgrade der Streptokokken auch durch eine andere Methode bestätigt zu sehen. Der Bearbeitung dieser Frage gelten daher in gewissem Umfange die folgenden Versuche, deren Ergebnis dann einerseits hinsichtlich der Konstanz der Virulenz bei den verschiedenen Streptokokken-Stämmen, andererseits auch bezüglich der Brauchbarkeit der Methode eine Auswertung erfahren kann.

Hinsichtlich der zu vergleichenden Methoden mußte allerdings von der Schottmüller'schen resp. Ruge-Philipp'schen Methode wegen Fehlens geeigneter Fälle, von den gewebsbiologischen Versuchen aus anderen Gründen abgesehen werden. Es gelangt daher hauptsächlich zum Vergleich die Bürger'sche, Fromme'sche und Sigwart'sche Methode.

Es standen zu diesen Versuchen 22 Streptokokkenstämme zur Verfügung, von denen Stamm 1 und 2 aus einem Scharlachprozeß, Stamm 3 aus einem Halsdrüsenabszeß, Stamm 4, 5 und 10 aus einer Puerperal-Sepsis, die anderen aus Anginen und anderweitigen Eiterprozessen, davon Stamm 23 aus einer Scharlachperitonitis gezüchtet war. Diese 22 Streptokokkenstämme wurden fortlaufend auf 5%igen Hammelblut-Agar-Platten gezüchtet und ihr Verhalten darauf 10 Monate lang beobachtet. So zeigten Stamm 3, 7, 8, 15, 19, 20, 21 und 23 eine ziemlich starke Hämolyse, während die anderen Stämme die Blutplatten mehr oder weniger schwach entfärbten. Es war bei allen Stämmen, von kleinen Schwankungen abgesehen, eine ziemlich weitgehende Konstanz in ihrem Verhalten den Blutplatten gegenüber festzustellen. Nachfolgende Tabelle I gibt eine Charakteristik der einzelnen Stämme hinsichtlich ihres Verhaltens auf Blut-Agar-Platten, ihres Wachstums in Bouillon und ihrer Form und Länge der Kettenbildung.

Tabelle I.

Stamm	Verhalten auf Blutagarplatten	Wachstum in Bouillon	Kettenbildung (Form und Länge)
1	üppig weißliche Kolonien	mäßige Trübung, geringer Bodensatz	kürzere meist gerade Ketten
2	wie 1	mäßige Trübung, kaum Bodensatz	vorwiegend kurze Ketten
3	zarte, saftige, durchsichtige, farblose Kolonien	geringe Trübung, geringer Bodensatz	ziemlich lange geschlängelte Ketten
4	wie 1	wie 3	wie 2
5	wie 3	klar, krümelig, beim Schütteln schw. trübe	längere und kürzere Ketten
6	wie 3	geringe Trübung, kaum Bodensatz	längere, teils gerade teils geschl.
7	wie 3 aber kleinere Kolonien	fast klar b. Schütteln, schwach trübe, krümelig	mittel lange, S-formige Ketten
8	wie 3 durchsichtige Kolonien	wie 7	mäßig große S- und hakenförmige
10	mittelgroße, üppige, weißliche Kolonien	geringe Trübung, etwas Bodensatz	vorwiegend kurze Ketten
11	wie 10	schwache Trubung, wenig feiner Bodensatz	wenig Glieder oft zusammenliegend
12	wie 10	mäßige Trübung, geringer Bodensatz	vorwiegend kurze Ketten
13	wie 10	wie 12	wie 12
14	wie 10	wie 12	fast nur kurze Ketten
15	wie 3	stark getrubt, feinpulv. starker Bodensatz	meist lange geschlängelte Ketten
16	wie 10	wie 12	kurze Ketten, gerade und geschlängelt
17	wie 10	wie 12	wie 16
18	sehr zarte, durchsichtige, farblose, feine Kolonien	geringe Trübung, zl. starker Bodensatz	mittel lang geschlängelte
19	wie 18	schwache Trubung, wenig Bodensatz	meist kurze Ketten
20	Kolonien noch feiner, sonst wie 18	wie 19	wie 19
21	wie 20	klar, ziemlich starker Bodensatz	kürzere und längere geschlängelte
22	wie 20	mäßige Trübung wenig Bodensatz	meist kurze Ketten
23	wie 20	klar, etwas krümeliger Bodensatz	lange geschlängelte und kurze Ketten

Versuche über das biologische Verhalten von Streptokokken menschlichen Leukozyten gegenüber nach der Bürgerschen Methode.

Die Versuche richteten sich zunächst auf die Feststellung der sogen. Virulenz nach Bürgers und zwar wurde 3 mal mit Eigenblut, 1 mal mit Fremdblut geprüft. Von der Methode Bürgers, die im Zbl. f. Gyn. 1910 Nr. 18 veröffentlicht ist, wurde in einigen Punkten abgewichen und zwar wurde

1. statt einer Emulsion der betreffenden Streptokokkenstämme mit 1,5%igem Na.-Citric. physiologische Na.-Cl.-Lösung verwandt und das Na.-Citric. mit dem aus der Armvene entnommenen Blute vermischt.

2. wurde statt 2 mal 1 mal Blut bis zur Marke der Kapillare und dann die gleiche Menge Bakterienemulsion nachgesogen.

3. wurden statt „Wright'scher Reiber" Deckgläschen zum Ausstrich benutzt und bei jedem Streptokokkenstamm jeweils 3 Ausstriche gemacht, weil hier und da ein Ausstrich nicht gleichmäßig ausfiel.

4. wurde genau 1 Minute fixiert und statt einer halben Minute 2 Minuten gefärbt.

Das verwendete Blut stammte aus der Armvene. Mit einer Kapillare wurde bis zu einer angezeichneten Marke Blut aufgesogen, dann gleichfalls bis zur Marke Bakterienemulsion nachgesogen. Nach Mischung des Zitratblutes und der Streptokokken wurde die dazu gebrauchte vorgeschriebene Kapillare 10 Minuten im Brutschrank bei 37° gehalten und dann die oben erwähnten drei Ausstriche angefertigt und nach Trocknung und Fixierung mit Sublimat mit Carbol-Thionin gefärbt.

Um einen Ueberblick darüber zu erhalten, welche Keimmenge in jedem Versuch Anwendung fand, erwies es sich als zweckmäßig, jedesmal eine besondere Zählplatte anzulegen. Bei der ersten Prüfung mit Eigenblut mit Hilfe dieser Methodik wiesen nun die Stämme 1, 2, 5, 6, 13, 14 und 16 hohe Virulenzzahlen (50—100) auf; die Stämme 3, 4, 7, 11, 12, 15, 17 und 23 zeigten niedrige Virulenzzahlen (0—30). Die Stämme 8, 10, 18, 19, 20, 21 und 22 ließen einen mittleren Zahlenwert feststellen. (30—50).

Um bei dieser einmaligen Prüfung etwaige zufällige Ergebnisse auszuschalten, war es von Interesse festzustellen, ob den einzelnen Stämmen hinsichtlich ihrer Virulenz eine Konstanz zugesprochen werden kann. Zu diesem Zwecke wurde jeder Streptokokkenstamm einer dreimaligen Nachprüfung unterzogen und zwar 2 mal noch mit Eigenblut und 1 mal mit Fremdblut. Diese weiteren Prüfungen mit Eigen- resp. Fremdblut fanden dann nicht sofort im Anschluß an die erste Prüfung statt, sondern bei den einzelnen Stämmen nach verschieden langen Zeitabständen.

(am 24. 4. 29. Stamm: 1, 2, 4, 5, 6.)
(am 1. 5. 29. Stamm: 3, 7, 8, 10, 11.)
(am 15. 5. 29. Stamm: 12, 13, 14, 15, 16.)
(am 5. 6. 29. Stamm: 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23.)
(am 26. 6. 29. Stamm: 3, 14, 15, 17.)
(am 3. 7. 29. Stamm: 18, 19, 20, 21, 22, 23.)
(am 16. 7. 29. Stamm: 1, 2, 4, 5, 6, 7.)
(am 30. 7. 29. Stamm: 8, 10, 11, 12, 13, 16.)
(am 14. 8. 29. Stamm: 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 22 je 2 mal.)
(am 20. 8. 29. Stamm: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 je 2 mal.)
(am 23. 8. 29. Stamm: 10, 11, 12, 13, 21, 23 je 2 mal.)

Das Ergebnis dieser Nachprüfungen ist in der Tabelle II zusammengestellt.

Es geht daraus hervor, daß die Stämme 1, 2, 6, 13 und 14 eine konstante hohe Virulenzzahl, die Stämme 3, 7, 12 und 15 dagegen eine niedrige konstante Virulenzzahl ergeben. Stamm 16 und 17 zeigen bei der 4 maligen Prüfung 3 mal konstant hohe Werte, 1 mal dagegen einen niedrigen Wert, und zwar ist hier die Virulenzzahl 40 bezw. 1. Umgekehrt verhalten sich die Stämme 19 und 20, die 3 mal einen konstanten niedrigen Wert und 1 mal einen etwas höheren Wert (35 bezw. 46) ergeben. Man kann aber bei diesen 4 Stämmen doch wohl noch von einer gewissen Konstanz ihrer Virulenz sprechen. Dagegen zeigen die Stämme 4, 5, 8, 10, 11, 18, 21, 22 und 23 ein wechselndes Verhalten. Trotzdem aber besteht bei den meisten von ihnen eine Neigung zur virulenten oder avirulenten Seite hin, sodaß man auch diese Stämme noch etwa in gefährlichere bezw. harmlosere trennen könnte. So zeigen z. B. Stamm 4, 23 und 5 je 2 mal ein virulentes Verhalten, 1 mal ein mittleres (Stamm 5: 2 mal nahe an 50!) und 1 mal ein avirulentes Verhalten; Stamm 8, 21 und 18

Tabelle II.

Stamm	Keim-Zahl	Virulenz-Zahl	Durchschnittswert der 4 Virulenzzahlen	Stamm	Keim-Zahl	Virulenz-Zahl	Durchschnittswert der 4 Virulenzzahlen
1	8832	75	79,75	13	8128	88	80,75
	4736	74			36864	85	
	1536	83			704	69	
	1536	87			704	81	
2	3904	78	72	14	15360	93	87,5
	13440	75			420	88	
	4288	65			6336	82	
	4288	70			6336	87	
3	3008	0	6	15	9664	3	3,5
	832	8			1280	4	
	1600	5			2944	2	
	1600	11			2944	5	
4	9664	9	41,75	16	6912	92	75,5
	2304	40			41472	40	
	640	58			13824	79	
	640	60			13824	91	
5	7680	88	58,75	17	1920	1	55,5
	3072	56			896	67	
	9024	47			24576	78	
	9024	44			24576	76	
6	10240	80	78,25	18	768	49	27
	17280	78			420	39	
	512	76			9856	15	
	512	79			9856	5	
7	576	29	26	19	1600	35	18,25
	16704	19			780	30	
	1024	29			3968	5	
	1024	27			3968	3	
8	576	38	34	20	1344	46	21,5
	45504	69			1600	24	
	448	19			3136	2	
	448	10			3136	14	
10	14720	35	46,75	21	640	42	35,75
	33984	46			2040	53	
	320	63			256	26	
	320	43			256	22	
11	12800	30	36,75	22	1600	36	34,25
	27648	6			1120	45	
	320	53			2432	42	
	320	58			2432	14	
12	2880	8	11,25	23	704	28	56,25
	42624	10			1472	49	
	2048	15			28288	68	
	2048	12			28288	80	

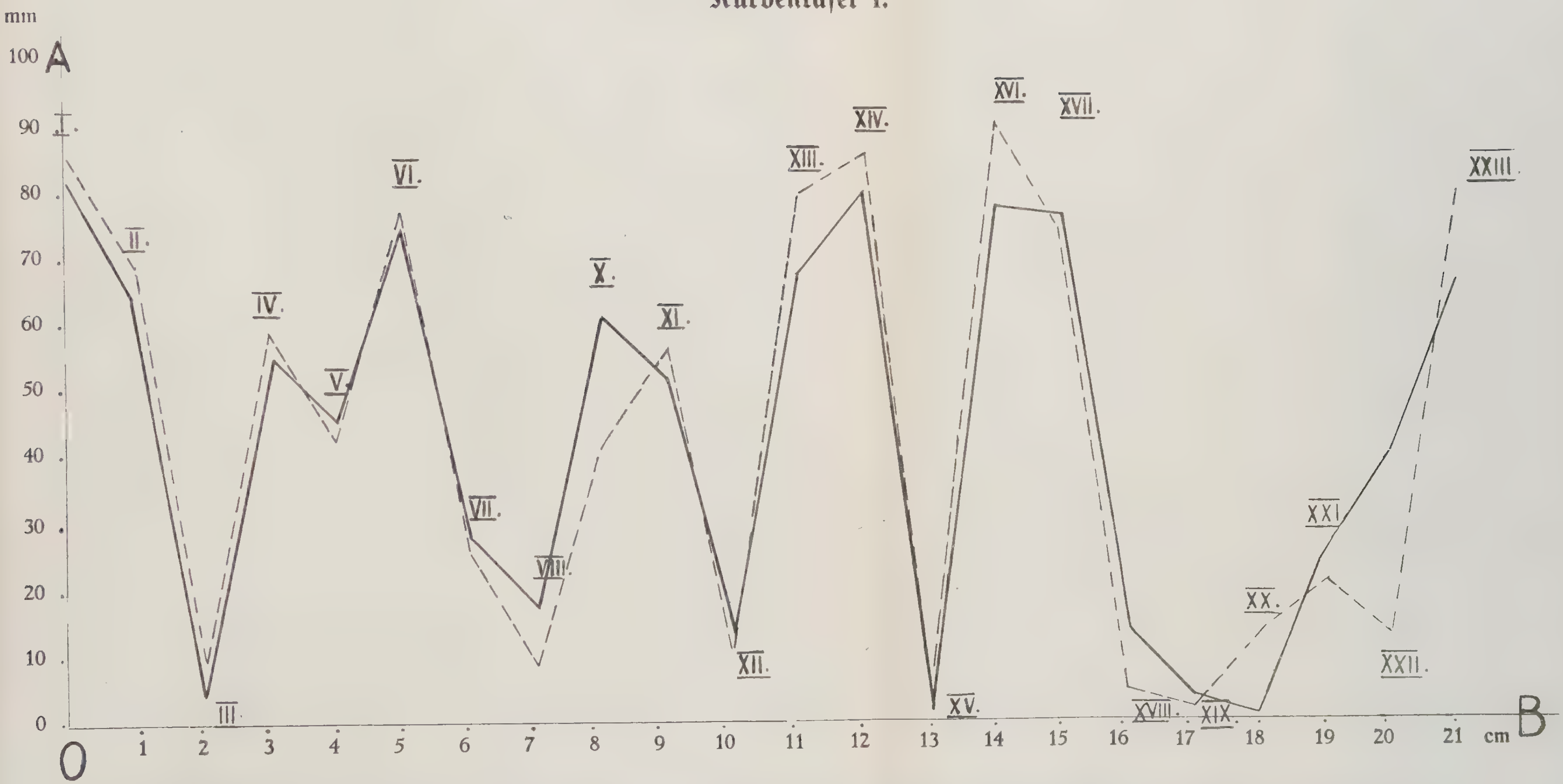
dagegen erweisen sich 2 mal als avirulent, 1 mal als virulent und 1 mal nehmen sie eine mittlere Virulenzzahl an. (Stamm 18 2 mal!). Einen durchschnittlich mittleren Wert haben die Stämme 10 und 22, die sich nur je 1 mal als virulent bezw. als avirulent erweisen, sonst aber eine Mittelstellung einnehmen. Stamm 11 erweist sich 2 mal als avirulent und 2 mal als virulent, wobei jedoch beide Virulenzzahlen nahe an 50 liegen. Jedenfalls läßt sich zusammenfassend hinsichtlich dieser Versuche sagen, daß bei unserem Material doch in einer relativ hohen Zahl von einer Konstanz der Virulenz gesprochen werden darf, wobei besonders berücksichtigt werden muß, daß die Prüfungen z. T. Wochen und Monate auseinanderliegen, wodurch natürlich bei einzelnen in der Mitte zwischen virulenten und avirulenten stehenden Stämmen die vorhin erwähnten Schwankungen verursacht sein könnten.

Weiter war es von Interesse, festzustellen, in wieweit die mit dem Eigenblut des Untersuchers gewonnenen Resultate sich in der Prüfung der Stämme mit einem Fremdblut ändern würden, besonders da Schäfer bei seiner Nachuntersuchung der Bürger'schen Methode fand, daß normale Leukozyten verschiedener Menschen sich ungleich gegenüber den Streptokokkenstämmen verhielten. Zu diesem Zwecke wurden die bei einer Durchprüfung mit Eigen- und Fremdblut gefundenen Werte der Virulenzzahlen der 22 Stämme in der Kurventafel I zusammen graphisch dargestellt.

Die Prüfung fand bei den einzelnen Stämmen zur selben Zeit statt. Man sieht aus der Tafel I, daß wenigstens in diesem Falle dem verschiedenen Normalblute in der Auswertung der Virulenzzahl wohl keine allzu große Bedeutung beizumessen ist, da die Werte ja im großen Ganzen bei beiden ziemlich weitgehend übereinstimmen.

Des weiteren wurde noch festzustellen versucht, ob etwa das Blut eines Nüchternen andere Werte gäbe, als das eines Nicht-Nüchternen, daß also das Moment der sog. Verdauungsleukozytose von Einfluß auf die Phagozytose sei. Um diese Frage zu klären, wurden 16 Stämme zur selben Zeit einmal mit dem Blute eines Nüchternen, sodann mit dem Blute eines Menschen geprüft, der kurz zuvor sein Frühstück (vier belegte Brote) eingenommen hatte. Tafel II gibt uns das Resultat dieser Prüfung wieder. Ein deutlich sichtbarer Einfluß ist, wie die Tafel II zeigt, nicht nachweisbar und dürfte somit wohl die Verdauungs-

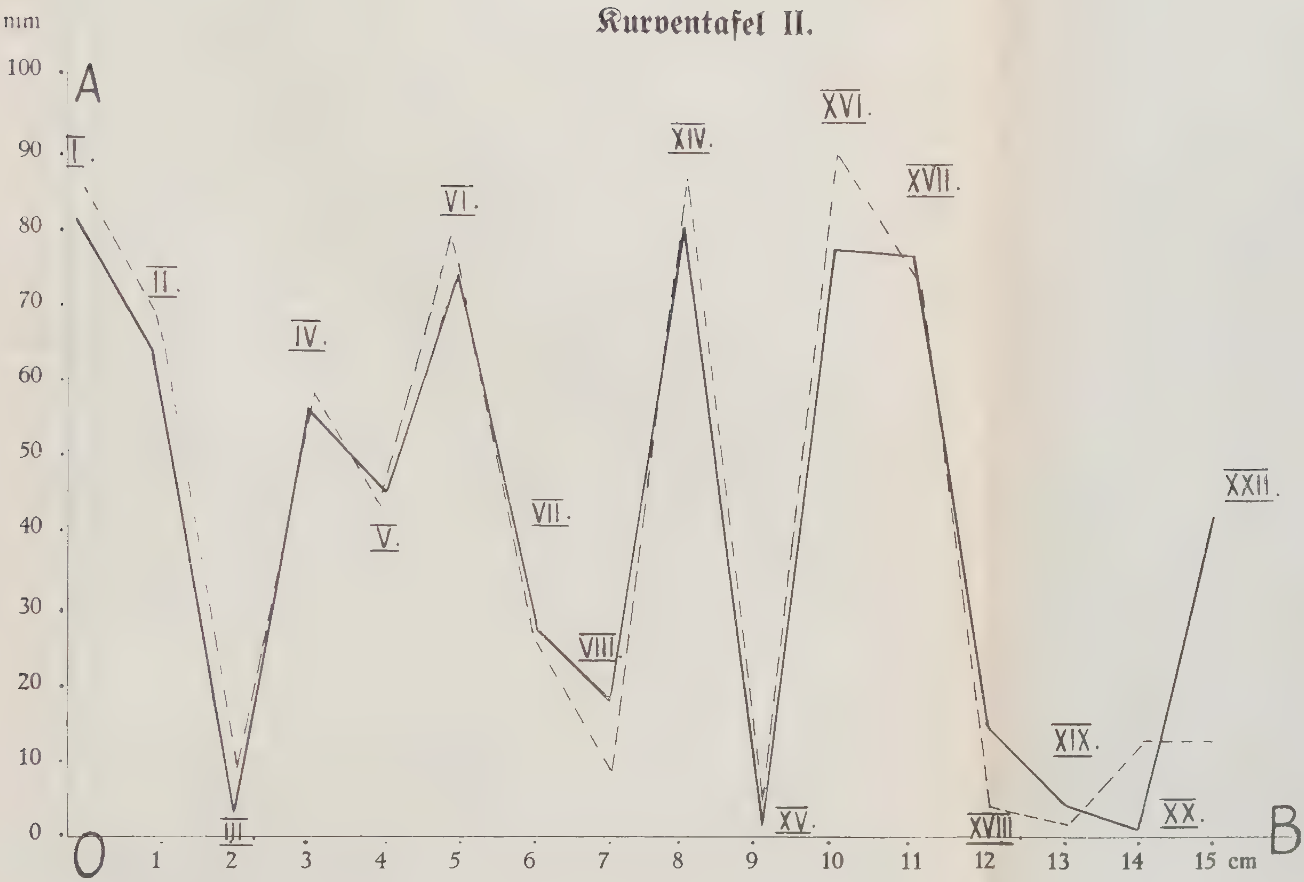
Kurventafel I.



Im Abstande von 1 cm sind die Werte der Virulenzzahlen eingetragen und zwar zeigt die Ordinate die Größe der Virulenzzahlen an, wobei 10 mm der Virulenzzahl 10 entspricht. Die ausgezogene Kurve gibt das Verhalten der 22 Streptokokken-Stämme, die mit Eigenblut geprüft sind, wieder, die punktierte Kurve das Verhalten der mit Fremdblut geprüften Stämme.

O—A = Anzahl der Leukozyten, die nicht gefressen haben (Virulenzzahl).
O—B = Anzahl der zum Vergleich herangezogenen Streptokokken-Stämme.

Kurventafel II.



Im Abstande von 1 cm sind jeweils die Werte der beiden Virulenzzahlen eingetragen und zwar zeigt uns die Ordinate die Größe der Virulenzzahl an, wobei 10 mm der Virulenzzahl 10 entspricht. Die ausgezogene Kurve zeigt das Verhalten der Streptokokken-Stämme, die mit dem Blute eines Menschen geprüft sind, der zuvor sein Frühstück eingenommen hat; die punktierte Kurve dagegen das Verhalten der mit dem Blute eines Nüchternen geprüften Stämme.

O—A = Anzahl der Leukozyten, die nicht gefressen haben (Virulenzzahl).
O—B = Anzahl der zum Vergleich herangezogenen Stämme.

leukozytose nicht irgendwelche bedeutsame Schwankungen in der Virulenzbestimmung hervorrufen.

Was die Dichte der Bakterienaufschwemmung betrifft, so soll diese nach Bürgers 200 mal verdünnter Naturmilch entsprechen. Wenn es auch mit einiger Uebung möglich ist, makroskopisch ein gleiches milchig trübes Aussehen der verschiedenen Aufschwemmungen durch Verdünnung zu gewinnen, so ist damit noch lange nicht die Keimzahl auch nur einigermaßen gleichgroß. Wenigstens zeigten sich bei unsern Versuchen oftmals große Schwankungen und zwar schwankte die Keimzahl bei der 4 maligen Durchprüfung zwischen 320 und 45 504. Um nun den Einfluß der schwankenden Keimzahl auf die Virulenzzahl festzustellen, wurde bei jedem Versuch in der oben angegebenen Weise die Zahl der Keime in der Aufschwemmung bestimmt. Dabei zeigte sich bei einer Abnahme der Keimzahl 16 mal eine Abnahme der Virulenzzahl und 18 mal eine Zunahme derselben; bei der Zunahme der Keimzahl ergab sich dagegen 21 mal eine Abnahme der Virulenzzahl, 10 mal eine Zunahme derselben und 1 mal blieb bei der Zunahme der Keimzahl die Virulenzzahl dieselbe. Aus diesem ungleichen Verhalten zwischen der Zu- bezw. Abnahme der Keimzahl und der Virulenzzahl kann sicherlich nicht auf einen bestimmenden Einfluß der Menge der Keimzahl auf den Ausfall der Virulenzprüfung geschlossen werden.

Versuche nach dem Frommeschen Blutschwamm-Verfahren.

Es war nach diesem Ausfall der Versuche mit der Bürgerschen Methode nun das Gegebene, bei den zum Vergleich herangezogenen Methoden gerade die Stämme heranzuziehen, die sich durch besondere Konstanz ausgezeichnet hatten. Es waren dies die Stämme 1, 2, 3, 6, 7, 12, 13, 14, 15 und 19, die nun zunächst mit der Fromme'schen Methode auf ihre Virulenz geprüft wurden.

Von der Fromme'schen Methode mußte dabei in 2 Punkten abgewichen werden, sodaß folgende Versuchsanordnung eingehalten wurde:

„Aus einer 24 stündigen Bouillonkultur eines Streptokokkenstammes wird einmal eine Oese in 1½ ccm 5%igen Blutschwamm,

sodann eine Oese in 1 ccm Hammelblut geimpft, und dann zur Platte ausgegossen. Der so beimpfte Blutschwamm kommt 12 (bezw. 13) Stunden, die Platten 24 Stunden in den Brutschrank. Nach 12 bezw. 13 Stunden wird aus dem Blutschwamm 0,025 ccm in 2 ccm reines Hammelblut gebracht und hiermit, sowie mit 15 ccm Agar gemengt und hierauf zur Platte ausgegossen, die nach 24 Stunden kontrolliert wird."

Da Bürgers bei Fromme die Angabe der Keimzahl der Einsaat vermißt und dieses als einen besonderen Versuchsfehler ansieht, wurde auch hier besonders darauf geachtet, um den Einfluß der wechselnden Keimzahl der Einsaat auf die Keimzahl der Aussaat festzustellen. In den Ergebnissen ist daher auch stets gerade im Hinblick auf die oben erwähnte Anschauung Schäfers die prozentuale Veränderung der Keimzahl als Maßstab für die Virulenzbestimmung benutzt worden.

Weiterhin wurde versucht, durch die Wahl eines verschiedenen Blutschwammes in den verschiedenen Prüfungen darüber Aufschluß zu erhalten, ob hierdurch Abweichungen des Virulenzverhaltens bedingt werden können.

Tabelle III zeigt nun eine viermalige Prüfung der oben genannten, nach der Bürger'schen Methode konstanten 10 Streptokokkenstämme und eine einmalige Prüfung der übrigen von den 22 zur Verfügung stehenden Streptokokkenstämmen. Wenn auch nicht gerade ein Unterschied zwischen virulenten und avirulenten Stämmen derart festzustellen war, daß bei hochvirulenten Streptokokkenstämmen nur noch wenig Keime (20—200) bei avirulenten kaum zählbare Keime auf der Blutplatte angingen, wie Fromme dieses angibt, so ist doch ein deutlicher Unterschied zwischen den geprüften Streptokokkenstämmen zu ersehen und ein Vergleich mit den nach der Bürger'schen Methode gewonnenen Virulenzgraden zeigt, daß nur mit einzelnen Ausnahmen sich tatsächlich eine Parallele der Resultate ziehen läßt.

Die Stämme 1, 2, 6, 13 und 14, die sich nach der Bürger'schen Methode als virulent herausgestellt hatten, zeigten auch nach Fromme zumal in Durchschnittswerten von 4 Versuchen die niedersten Aussaatskeimzahlen. Von den virulenten Stämmen wich nur Stamm 14 in einem Versuch von diesem Verhalten stärker ab, von den avirulenten hatten in einem Versuch Stamm 12, in einem anderen Versuche

Tabelle III.

Stamm	Keimzahl der Einsaat	Keimzahl der Aussaat	Keimzahl der Aussaat als % der Einsaat	Hämolyse nach 13 Std.
1	27072	832	3,07	—
2	32832	384	1,17	∓
3	27648	2304	8,34	∓
6	20160	256	1,27	—
7	64512	∞	∞	∓
12	54720	576	1,05	∓
13	27072	576	2,13	∓
14	24192	1600	6,61	—
15	61632	2368	3,84	±
19	38016	2432	6,40	±
	31. 10. 29.			

Stamm	Keimzahl der Einsaat	Keimzahl der Aussaat	Keimzahl der Aussaat als % der Einsaat	Hämolyse nach 13 Std.
1	14976	140	0,94	∓
2	17856	209	1,17	∓
3	19584	896	4,60	—
6	14400	181	1,25	±
7	11520	832	7,20	—
12	22464	2368	10,5	+
13	21888	171	0,78	—
14	17856	314	1,76	—
15	29952	2304	7,7	±
19	20160	1984	9,8	+
	14. 11. 29.			

Stamm	Keimzahl der Einsaat	Keimzahl der Aussaat	Keimzahl der Aussaat als % der Einsaat	Hämolyse nach 13 Std.
1	16128	141	0,87	±
2	16704	205	1,23	—
3	27648	1024	3,70	∓
6	9792	72	0,74	—
7	29376	512	1,70	—
12	21312	1344	6,70	∓
13	19008	172	0,90	—
14	12096	205	1,70	—
15	36288	1408	3,88	∓
19	37440	2752	7,75	±
	28. 11. 29.			

Stamm	Keimzahl der Einsaat	Keimzahl der Aussaat	Keimzahl der Aussaat als % der Einsaat	Hämolyse nach 13 Std.
1	16704	181	1,08	∓
2	16128	357	2,21	∓
3	63360	1856	2,93	∓
6	13824	381	2,76	∓
7	24192	1280	5,29	∓
12	23616	2880	12,20	±
13	20736	198	0,95	∓
14	9216	233	2,53	—
15	36288	1536	4,23	±
19	21680	1664	7,67	±
	6. 12. 29.			

Stamm	Keimzahl der Einsaat	Keimzahl der Aussaat	Keimzahl der Aussaat als % der Einsaat
4	21888	430	1,96
5	10944	544	4,97
8	24192	1280	5,29
10	18432	1408	7,64
11	9792	608	6,21
16	13824	386	2,79
17	11520	736	6,39
18	27072	2688	9,92
2[illegible]	24192	2486	10.20
21	46656	4032	8,64
22	15552	2304	14,82
23	12672	1152	9,09
	12. 12. 29.		

Stamm	Keimzahl der Aussaat als % der Einsaat. (Durchschnittswert der obigen 4 Versuche.)
1	1,49
2	1,45
3	4,89
6	1,50
7	∞
12	7,61
13	1,19
14	3,15
15	4,90
19	7,91

Der Durchschnittswert liegt bei den virulenten Stämmen zwischen 1 u. 3,
bei den avirulenten Stämmen zwischen 5 u. ∞

Stamm 3, und schließlich Stamm 7 in 2 weiteren Versuchen ein Fehlresultat zu verzeichnen.

Was nun die Keimzahl der Einsaat anbetrifft, so schlägt Hamm ebenso wie Bürgers vor, die Streptokokkenaufschwemmung jedesmal auf Blut-Agar auszusäen, um zu zeigen, daß die virulenten Streptokokken sowieso schon schlechter auf künstlichen Nährböden gedeihen.

Wenn wir nun die Tabelle III durchsehen, so ist nach den prozentualen Werten beurteilt, ein gewisser Einfluß der Keimzahl der Einsaat auf das Ergebnis der Aussaat wohl zu erkennen; jedoch dürfte dieser Einfluß wohl nicht von so wesentlicher Bedeutung sein, daß bei Anstellung verschiedener Versuche das endgültige Resultat allzu sehr verschleiert wird. Daß die Keimzahl der Einsaat bei den avirulenten Stämmen in der Mehrzahl größer ist als die der virulenten Stämme, beruht vielleicht auf der saprophytären Eigenschaft der avirulenten Stämme, die an einen Nährboden geringere Anforderungen stellen als die empfindlicheren virulenten Stämme.

Nachdem nun bei den verschiedenen Durchprüfungen nach der Fromme'schen Methode die 10 Auswahlstämme sich hinsichtlich ihrer Virulenz ähnlich verhalten hatten, wie bei der Bürgersschen Prüfung, ferner auch der Keimzahl der Einsaat wenigstens nicht ein allzu großer Wert beizumessen war, und schließlich auch Blut verschiedener Menschen, ja sogar verschiedener Kranken (der Blutschwamm war außer aus Nabelschnurblut und dem Blute gesunder Menschen auch noch aus dem Blute einer chronischen Adnexitis-Kranken (Go?) und einer Ca-Kranken hergestellt) keine deutlichen Verschiebungen hervorgerufen hatte, prüften wir die restlichen Stämme, um den Grad ihrer Virulenz festzustellen. Dabei erwiesen sich, wie aus der Tabelle III ersichtlich ist, von den 12 restlichen Stämmen nach der Frommeschen Methode die Stämme 8, 10, 18, 20, 21, 22 und 23 als avirulent, die Stämme 4, 5, 11, 16 und 17 dagegen als virulent.*)

Die 7 avirulenten Stämme zeigten nach dem Bürger'schen Versuch mit nur einer Ausnahme eine Neigung zur Avirulenz oder wenigstens ein mittleres Verhalten; ebenso verhielten sich die 5 virulenten Stämme — auch mit einer Ausnahme — nach Bürgers viru-

*) d. h., wenn man im Verhältnis zu den früheren Prüfungen die absolute Höhe der Aussaatsziffern zur Beurteilung nimmt.

lent bezw. zur virulenten Seite hingeneigt. Dies gilt jedoch, wie schon oben erwähnt, nur für die Betrachtung nach der absoluten Höhe der Aussaatsziffern. Betrachtet man die Aussaatsziffern als Prozente der Einsaat, so stehen die Ergebnisse nicht ganz mit dem nach der Bürger'schen Virulenzbestimmungsmethode gewonnenen Resultate im Einklang. Es scheint vielleicht doch notwendig, sich an mehrmaligen Prüfungen, die mit wechselnden Keimmengen vorgenommen werden, zu orientieren, in wieweit die absolute Leistung des Blutes bei hohen und niedrigen Einsaatsziffern Schwankungen aufweist.

Im Allgemeinen läßt sich aber doch an Hand der besprochenen Versuche nach der Fromme'schen Methode feststellen, daß die Methode immerhin ziemlich übereinstimmende Resultate mit den Ergebnissen der Bürger'schen Methode ergibt, daß ferner der Einfluß der Einsaatmenge auf das Ergebnis durch wiederholte Prüfungen in gewissen Grenzen gehalten werden kann und daß ferner die Herkunft des Blutschwammes scheinbar keine allzu große Bedeutung beanspruchen dürfte.

Während die Versuche nach der Bürgers'schen Methode zeitlich den Versuchen mit der Fromme'schen Methode vorangingen, fand die Prüfung der Stämme nach der Sigwart'schen Methode größtenteils zu gleicher Zeit mit der Anstellung der Versuche nach Fromme statt. Hinsichtlich der Versuchsanordnung bei der Sigwart'schen Methode sei folgendes erwähnt.

Versuche nach der Nährbouillon-Filtratmethode Sigwarts.

Zur Bestimmung der Streptokokkenvirulenz wurden zur Herstellung des Filtrats wiederum Stämme genommen, die nach Bürgers ausgesprochen virulent oder avirulent waren. Diese virulenten bezw. avirulenten Streptokokken wurden im Erlemneyer-Kolben auf Bouillon verimpft, die dann für 5 resp. 8 Tage in den Brutschrank kam. Danach wurde die mehr oder weniger trübe oder mit Bodensatz versehene Bouillon durch ein Berkefeld-Filter filtriert und jeweils 2 ccm von dem Filtrate in sterile Röhrchen gegeben. Aus einer 24stündigen Bouillon der zu prüfenden Streptokokkenstämme wurde 0,1 ccm auf 2 ccm Filtrat verimpft und gleichfalls jeweils 0,1 ccm auf 2 ccm Bouillon, um das Wachstum hierin mit

dem Wachstum in dem Filtrate zu vergleichen. Nach 24 Stunden, in vielen Fällen auch nochmals nach 3 Tagen, wurde das Resultat abgelesen.

Wie aus Tabelle IV ersichtlich, ist zunächst das Filtrat des avirulenten Stammes 15 geprüft. Von den 10 konstanten Auswahlstämmen war in keinem Falle das Filtrat nach 24 Stunden getrübt — es war also noch kein Wachstum vorhanden, dagegen zeigte die Vergleichsbouillon nach 24 Stunden bei allen Stämmen eine Trübung — ein gutes Wachstum also.

In einer zweiten Durchprüfung, der sich in früheren Versuchen als konstant erweisenden 10 Stämme, am 14. 11. 29 kam ein Filtrat der Bouillonkultur aus dem virulenten Stamme 14 und nochmals ein solches des avirulenten Stammes 15 zur Anwendung.

Die mit dem Filtrate 15 geprüften Stämme zeigten mit Ausnahme von 3 Stämmen, die eine Spur Trübung in dem Filtrat hervorriefen, kein Wachstum. Die in dem Filtrate aus der Bouillonkultur des avirulenten Stammes 14 geprüften gleichen Stämme riefen sämtlich eine mehr oder weniger starke Trübung des Filtrats hervor.

Es ergab sich also im Gegensatz zu der S i g w a r t ' s c h e n Anschauung, daß der virulente Stamm 14 nicht alle Nährstoffe aus der Bouillon aufgebraucht, sondern daß in seinem Filtrate noch soviel von den Nährstoffen übrig geblieben war, daß jeder der 10 Auswahlstämme avirulenter wie virulenter Stamm darin Wachstum zeigte, wogegen das Filtrat aus dem avirulenten Stamm 15 (bei 2 maliger Prüfung) kein Wachstum eines dieser 10 Stämme gestattete. Weiterhin ergaben nun aber die mit dem Filtrate aus der Bouillonkultur des Stammes 14 geprüften Stämme, wie Tabelle IV zeigt, auch keine eigentlichen graduellen Unterschiede im Wachstum, um sie im Sinne S i g w a r t s in virulente bezw. avirulente Streptokokken trennen zu können. Typhus- und Ruhr-Bazillen zeigten in beiden Filtraten gutes Wachstum, sodaß angenommen werden muß, daß es sich bei dem mangelnden Wachstum der Streptokokkenstämme im Bouillon-Filtrat 15 nicht etwa um einen Nährstoffmangel, sondern um die Bildung streptokokkenhemmender Stoffe handelt. Die Vergleichsbouillon wies in allen Fällen gutes Wachstum auf.

Eine dritte Prüfung der Stämme wurde dann am 28. 11. 29 vorgenommen und zwar diesesmal mit den Filtraten aus der Bouillon-

Tabelle IV.

Datum	Probe	1	2	3	4	5	6	7	8	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	Typhus	Ruhr
17. 12. 29	Vergleichs-Bouillon nach 24 Stunden	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////
	Filtrat 13 nach 3 Tagen	//	//	//	0	//	//	//	0	/	//	//	//	/	0	///	0	/	//	//	/	0	0	////	////
	Filtrat 13 nach 24 Stunden	/	/	0	/	//	//	/	0	/	///	/	/	/	/	0	0	/	//	//	/	/	0	////	////
	Filtrat 12 nach 3 Tagen	//	//	0	/	//	//	/	0	//	//	0	0	//	/	//	0	/	/	0	0	/	0	////	////
	Filtrat 12 nach 24 Stunden	/	//	0	/	///	0	/	0	//	/	0	0	0	//	0	0	0	/	0	0	/	/	////	///
11. 12. 29.	Vergleichs-Bouillon nach 24 Stunden	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////	////
	Filtrat 15 nach 3 Tagen	//	/	/	0	0	//	0	0	//	//	//	///	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	////	///
	Filtrat 15 nach 24 Stunden	0	0	/	/	0	/	0	0	//	0	0	0	0	0	0	0	0	/	0	0	0	0	///	//
	Filtrat 14 nach 3 Tagen	///	///	0	////	////	///	0	/	///	///	///	//	//	/	/	/	/	/	0	/	/	/	////	//
	Filtrat 14 nach 24 Stunden	//	//	0	//	//	//	0	0	//	//	/	0	0	0	0	0	0	/	/	/	0	0	////	//
28. 11. 29.	Vergleichs-Bouillon nach 24 Stunden	////	////	////			//	////				////	///	////	////				////					////	////
	Filtrat 3 nach 3 Tagen	///	///	////			0	////				///	///	///	////				////					////	////
	Filtrat 3 nach 24 Stunden	//	/	////			/	////				/	///	///	////				////					////	////
	Filtrat 6 nach 3 Tagen	///	///	0			/	0				///	///	///	0				///					////	////
	Filtrat 6 nach 24 Stunden	0	0	0			0	0				0	/	0	0				0					////	////
14. 11. 29.	Vergleichs-Bouillon nach 24 Stunden	////	////	////			//	////				////	////	////	////				////					////	////
	Filtrat 15 nach 24 Stunden	0	0	0			0	0				/	/	/	0				0					////	////
	Filtrat 14 nach 24 Stunden	///	///	///			////	////				///	///	////	////				////					////	////
31. 10. 29.	Vergleichs-Bouillon nach 24 Stunden	////	////	////			//	////				////	////	////	////				//						
	Filtrat 15 nach 24 Stunden	0	0	0			0	0				0	0	0	0				0						
	Stamm	X	X	0			X	0				0	X	X	0				0						

0 = keine Trübung. /// = leichte Trübung.
/ = Spur Trübung. //// = zl. starke Trübung.
// = schwache Trübung. ///// = starke Trübung.

Die mit X bezeichneten Stämme sind nach der Bürgerschen Prüfung konstant virulent.
Die mit 0 bezeichneten Stämme sind nach der Bürgerschen Prüfung konstant avirulent.
Spur Trübung ist bei der Auswertung als **keine** Trübung gerechnet.

kultur des virulenten Stammes 6 und des avirulenten Stammes 3, wobei einmal nach 24 Stunden, dann nochmals nach 3 Tagen das Resultat abgelesen wurde.

Es zeigte sich in dem Filtrate aus der Bouillonkultur des virulenten Stammes 6 nur bei Stamm 13 eine Trübung, aber auch hier nur gering; die anderen 9 Stämme ließen das Filtrat zunächst klar. Nach 3 Tagen dagegen war bei Stamm 1, 2, 6, 12, 13, 14 und 19 — wie aus der Tabelle IV zu ersehen ist — eine leichte Trübung festzustellen; es zeigten also nach dieser Zeit die 5 virulenten Stämme Wachstum an, die 5 avirulenten Stämme 3 mal kein Wachstum, 2 mal Wachstum. Dieser Befund spricht wiederum deutlich gegen die Richtigkeit der Sigwart'schen Anschauungen. In dem Filtrate aus der Bouillonkultur des avirulenten Stammes 3 zeigten 3 von den 5 virulenten Stämmen nach 24 Stunden eine Trübung — also Wachstum —, die anderen 2 Stämme eine Spur Trübung, die sich bei einem Stamme nach 3 Tagen verstärkte. Die avirulenten Stämme zeigten alle 5 Wachstum, 3 sogar ein sehr starkes. Nach 3 Tagen finden wir mit Ausnahme von Stamm 6 bei allen Stämmen Wachstum.

Es lassen sich also auch hier wiederum nicht eindeutige Unterschiede beim Wachstum der virulenten und avirulenten Streptokokkenstämme erkennen. Typhus- und Ruhrbazillen zeigten in beiden Fällen ausgesprochenes Wachstum, ebenfalls die Vergleichsbouillon in sämtlichen Fällen.

Um nun festzustellen, wieweit verschiedenen Stämmen gegenüber verschiedenen Filtraten ein konstantes Verhalten zukommt, wurde eine Prüfung mit den Filtraten aus der Bouillonkultur der virulenten Stämme 13 und 14 und der avirulenten Stämme 12 und 15 vorgenommen. Es wurden alle 22 Stämme geprüft und das Resultat nach 24 Stunden und nach 3 Tagen festgestellt.

Dabei zeigte sich bei den Filtraten 13 und 14 nach 3 Tagen 8 mal ein wechselndes Verhalten, indem 1 mal ein Wachstum, das anderemal keines zu verzeichnen war, bei den Filtraten 12 und 15 6 mal ein schwankendes Resultat.

Man sieht hier, daß die einzelnen Streptokokkenstämme sich oft recht verschieden in ihrem Wachstum in den verschiedenen Filtraten verhalten können, wie dies auch Neuer bei seiner Nachuntersuchung

fand. Des weiteren war bei den 5 virulenten Stämmen in den Filtraten 13 und 14 nach 3 Tagen 4 mal Wachstum, 1 mal ein wechselndes Verhalten zu verzeichnen, von den 5 avirulenten Stämmen dagegen hatten sich 3 schwankend verhalten, einer war gewachsen, der andere nicht. Die Filtrate 12 und 15 lassen bei den virulenten Stämmen 2 mal konstantes Wachstum, 3 mal abwechselnd Wachstum, dann wieder kein Wachstum erkennen. Von den 5 avirulenten Stämmen sind 4 konstant nicht gewachsen, einer zeigt ein wechselndes Verhalten.

Auch hier läßt sich also wiederum keine Unterscheidung zwischen virulenten und avirulenten Streptokokken hinsichtlich ihres Verhaltens in den verschiedenen Filtraten ermöglichen.

Ueberblickt man all diese nach der Sigwart'schen Methode angestellten Versuche, so finden wir weder ein konstantes Verhalten der verschiedenen Stämme hinsichtlich ihres Wachstums in den verschiedenen Filtraten, noch eine Differenzierung von avirulenten und virulenten Streptokokken derart, wie Sigwart dieses angibt.

Daraus ergibt sich auch weiter, daß ein Vergleich mit den Ergebnissen der beiden früheren besprochenen Methoden in keiner Weise gezogen werden kann.

Zusammenfassung:

Die Versuche nach der Bürger'schen Virulenzbestimmungsmethode ergeben zu einem hohen Prozentsatz eine Konstanz in der Virulenz der Stämme. Verschiedenes Blut hat keine allzu große Bedeutung für den Ausfall der Virulenzprüfung. Auch hat das Moment der Verdauungsleukozytose keinen Einfluß auf die Phagozytose. Die Größe der Keimzahl ist in bestimmten Grenzen nicht von bestimmendem Einfluß auf das Ergebnis der Prüfung.

Die Fromme'schen Virulenzzahlen stimmen im großen Ganzen häufiger mit den nach der Bürger'schen Methode gefundenen Werten überein. Der Einfluß der Keimzahl der Einsaat ist nicht wesentlich bestimmend, aber doch von gewisser Wichtigkeit für das Ergebnis der Versuche; ebenso spielt die Herkunft des Blutschwammes keine allzu große Rolle.

Bei dem Sigwart'schen Versuch ist weder ein konstantes Verhalten der verschiedenen Stämme hinsichtlich ihres Wachstums in den verschiedenen Filtraten, noch eine Differenzierung von avirulenten und virulenten Streptokokken derart, wie Sigwart dieses angibt, zu erkennen.

Literatur.

1. Baake: „Beitrag zur Virulenzfrage der Streptokokken."
   Zentralblatt für Gynaekologie 1926, Nr. 24, Seite 1561.

2. Beckmann, Max: „Zur Frage der Streptokokkendifferenzierung nach Sigwart."
   Deutsche medizinische Wochenschrift 1920, Nr. 44, Seite 1218.

3. Benthin, W.: „Beiträge zur Hämolysefrage der Streptokokken."
   Zentralblatt für Bakteriologie Abtl. I: Original-Band 67 1912, Seite 83.

4. Derselbe: „Die Hämolyse der Streptokokken eine Schwangerschaftsreaktion?"
   Zentralblatt für Gynaekologie 1914, Seite 865, Nr. 24.

5. Beyer: Zit. nach E. Friedberger und H. Reiter: „Methoden der künstlichen Virulenzänderung".
   Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (Kolle, Wassermann), Band I, Seite 529.

6. Bogendörfer, Ludwig: „Das Verhalten des Streptococcus erysipelatos s. hämolyticus gegenüber der bakteriziden Leukozytenwirkung."
   Münchener medizinische Wochenschrift 1921, Nr. 35, Seite 1110.

7. Bondy: „Ueber die pathogene Bedeutung anhämolytischer Streptokokken."
   Zentralblatt für Gynaekologie 1912, Nr. 41, Seite 1368.

8. Boxer: „Ueber das Verhalten von Streptokokken und Diplokokken auf Blutnährböden."
   Zentralblatt für Bakteriologie, Originale-Band 40, 1906, Seite 591.

9. Bumm: Zit. nach Carl Ruge II: „Studien zur Virulenzprüfung der Streptokokken".
   Archiv für Gynaekologie 1924, Band 121, Seite 363.

10. Bürgers: „Ueber Virulenzbestimmung der Streptokokken".
Zentralblatt für Gynaekologie 1910, Nr. 18, Seite 602.

11. Denys: Zit. nach F. Neufeld.
Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (Kolle-Wassermann), Band II, Seite 401—452.

12. Dold: „Das gewebsbiologische Verhalten der Bakterien".
Zentralblatt für Bakteriologie, Abtlg. I, Originale-Band 102, Heft 1/3, 6/7, 8, Seite 1, 257, 417, 1927.

13. Dold H. u. Müller H. R.: „Zur Frage der Konstanz der Virulenztypen der Streptokokken."
Zeitschrift für Immunitätsforschung 55, Seite 214, 1928.

14. Dreyer, Lothar: „Ueber Virulenzprüfung mittels intraartikulärer Impfung."
Zentralblatt für Bakteriologie 1912, Abtlg. I, Originale-Band 67, Seite 106.

15. Fehleisen: Zit. nach W. Kolle und H. Hetsch: „Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten."
Dritte Auflage, 1. Band, Seite 397.

16. Finger, Joachim: „Erfahrungen mit der Virulenzprobe nach Ruge."
Zentralblatt für Gynaekologie 1924, Nr. 48, Seite 2629 bis 2642.

17. Franz, R.: „Ueber Virulenzbestimmung der Streptokokken mittels Lezithinbouillon."
Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynaekologie 1910, Band 32, Seite 286.

18. Fromme: „Ueber die Unterscheidung der hämolytischen virulenten von den hämolytischen nicht virulenten Streptokokken."
Zentralblatt für Gynaekologie 1908, Nr. 37, Seite 1213.

19. Derselbe: „Neue Untersuchungen über die Differenzierung der hämolytischen Streptokokken."
Zentralblatt für Gynaekologie 1909, Nr. 35, Seite 1217.

20. Derselbe: „Bemerkungen zu der Differenzierung der hämolytischen Streptokokken mittels Züchtung in Lezithinbouillon."
Zentralblatt für Gynaekologie 1910, Nr. 12, Seite 401.

21. Derselbe: Zit. nach Carl Ruge II: „Studien zur Virulenzprüfung der Streptokokken."
Archiv für Gynaekologie 1924, Band 121, Seite 363.

22. Gambetti: „Zur Frage der Streptokokkenvirulenz."
Deutsche medizinische Wochenschrift 1924, Nr. 18. Seite 571.

23. Hamm: „Bemerkungen zu Fromme's Differenzierungsverfahren der Streptokokken mittels Lezithinbouillon."
Zentralblatt für Gynaekologie 1910, Nr. 8, Seite 278.

24. Heynemann: „Ueber die Ursachen und die Bedeutung der Phagozytose im Lochialsekret."
Archiv für Gynaekologie, Band 93, 1911, Seite 1.

25. Derselbe: Zit. nach Carl Ruge II: „Studien zur Virulenzprüfung der Streptokokken."
Archiv für Gynaekologie 1924, Band 121, Seite 363.

26. Joseph S. und Sachs G.: „Klinische Erfahrungen mit der Virulenzbestimmung der Streptokokken nach Ruge-Philipp."
Klinische Wochenschrift 1924, Nr. 33, Seite 1493.

27. Jötten: „Ueber die Bedeutung der Streptokokkenbefunde im Vaginalsekret Kreißender."
Zentralblatt für Gynaekologie 1912, Nr. 46, Seite 1529.

28. Kasahara, Michio: „Ueber eine neue Methode zur Virulenzprüfung der Eitererreger mittels intrakutaner Impfung."
Zentralblatt für Bakteriologie, Abtlg. I, 1914, Originale, Band 72, Heft 6/7, Seite 540.

29. Kathe: „Referat Verein der Aerzte in Halle a. S."
Münchener medizinische Wochenschrift 1909, Nr. 6, Seite 312.

30. Kirstein: Zit. nach Carl Ruge II: „Studien zur Virulenzbestimmung der Streptokokken."
Archiv für Gynaekologie 1924, Band 121, Seite 363.

31. **Lehmann, W.**: „Die Bedeutung der Virulenzbestimmung von Blutkeimen für die Prognose septischer Erkrankungen."
Klinische Wochenschrift 1924, Nr. 40, Seite 1806.

32. **Leschke**: Zit. nach Carl Ruge II: „Studien zur Virulenzprüfung der Streptokokken."
Archiv für Gynaekologie 1924, Band 121, Seite 363.

33. **Marchand**: Zit. nach F. Neufeld.
Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (Kolle-Wassermann), Band II, Seite 401—452.

34. **Metschnikoff**: Zit. nach F. Neufeld.
Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (Kolle-Wassermann), Band II, Seite 401—452.

35. **Neu, M.**: „Die Bedeutung des ‚Sigwart'schen Zeichens' als Maßstab für die Angriffskraft der Streptokokken."
Zentralblatt für Gynaekologie 1920, Nr. 20, Seite 508.

36. **Neuer, B.**: „Virulenzprüfung der Streptokokken nach Sigwart's Methode."
Zentralblatt für Gynaekologie 1922, Nr. 6, Seite 229.

37. **Neufeld**: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (Kolle-Wassermann), Band II, Seite 401—452.

38. **Ogston**: Zit. nach W. Kolle und H. Hetsch: „Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten."
Dritte Auflage, 1. Band, Seite 397.

39. **Pfalz**: „Vergleichende Untersuchungen zur Ermittelung der Streptokokken- und Staphylokokkenvirulenz."
Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynaekologie 1926, Band LXXII, Seite 298.

40. **Pfalz**: „Die Ermittelung von Kokkenvirulenz und Blutbakterizidie im Kulturverfahren."
Deutsche medizinische Wochenschrift 1928, Nr. 30, Seite 1248.

41. **Philipp**: „Virulenzbestimmung von Blutkeimen."
Münchener medizinische Wochenschrift 1923, Nr. 16, Seite 493.

42. **Derselbe**: „Zur Virulenzfrage der Streptokokken."
Klinische Wochenschrift 1923, Nr. 42, Seite 1925.

43. Radice: „Zur Frage der Streptokokkenvirulenz."
Deutsche medizinische Wochenschrift 1923, Nr. 41, Seite 1296.

44. Reiter: „Vaccinetherapie und Vaccinediagnostik", 1913.

45. Rosenbach: Zit. nach W. Kolle und H. Hetsch: „Die experimentelle Bakteriologie und die Infektionskrankheiten."
Dritte Auflage, 1. Band, Seite 397.

46. Rother, Wilhelm: „Die Beeinflussung des hämolytischen und grünen Wachstums der Streptokokken auf Blutagar durch den Zuckergehalt des Nährbodens."
Deutsche medizinische Wochenschrift 1925, Nr. 2, Seite 66—67.

47. Ruge, Carl: „Virulenzbestimmung der Streptokokken."
Medizinische Klinik 1923, Nr. 7, Seite 200.

48. Derselbe: „Studien zur Virulenzprüfung der Streptokokken."
Archiv für Gynaekologie 121, 1924, Seite 363.

49. Sachs: „Ueber die Bedeutung des Lezithins für die Unterscheidung verschiedener Arten unter den hämolytischen Streptokokken."
Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynaekologie 1910, Band 31, Seite 741.

50. Derselbe: „Zur Streptokokkenfrage."
Zentralblatt für Gynaekologie 1910, Nr. 18, Seite 597.

51. Sigwart: „Zur prognostischen Bedeutung der Hämolyse der Streptokokken."
Münchener medizinische Wochenschrift 1909, Nr. 22, S. 1128.

52. Derselbe: „Zur Unterscheidung pathogener und nichtpathogener Streptokokken."
Zentralblatt für Gynaekologie 1919, Nr. 33, Seite 665.

53. Derselbe: „Untersuchungen über die Hämolyse der Streptokokken in der Schwangerschaft und im Wochenbett."
Archiv für Gynaekologie 1909, Band 87, H. 2, Seite 469.

54. Syngaewskji: Zit. nach E. Friedberger und H. Reiter: „Methoden der künstlichen Virulenzänderung."
Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (Kolle-Wassermann), Band 1, Seite 529.

55. P. Schäfer: „Zur Frage der Selbstinfektion."
Archiv für Gynaekologie 1917, Band 106, Heft 3, Seite 407.

56. Schäfer: Zit. nach Carl Ruge II: „Studien zur Virulenzprüfung der Streptokokken."
Archiv für Gynaekologie 1924, Band 121, Seite 363.

57. Schlesinger: „Experimentelle Untersuchungen über das Hämolysin der Streptokokken."
Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1903, Band 44, Seite 428.

58. Schottmüller: „Streptokokkenaborte und ihre Behandlung." (Allgemeine Bemerkungen über Streptokokkeninfektionen.)
Münchener medizinische Wochenschrift 1911, Nr. 39, Nr. 40, Nr. 41, Seite 2051, 2123 und 2170.

59. Derselbe: „Die Artunterscheidung der für den Menschen pathogenen Streptokokken durch Blutagar."
Münchener medizinische Wochenschrift 1903, Nr. 20 und 21, Seite 849 und Seite 909.

60. Schottmüller H. und Barfurth W.: „Die Bakterizidie des Menschenblutes Streptokokken gegenüber als Gradmesser ihrer Virulenz."
Beitrag zur Klinik der Infektionskrankheiten und zur Immunitätsforschung, Band 3, 1914, Seite 291.

61. Schumacher: „Ueber den Streptococcus mucosus und seine Unterscheidung von anderen Streptokokkenarten."
Zentralblatt für Bakteriologie Abtlg. I, 1906, Orginale, Band 41, Seite 628 und Seite 712.

62. Thaler: „Ueber die neueren Verfahren behufs bakteriologischer Differenzierung der puerperalen Streptomykose."
Wiener klinische Wochenschrift 1910, Nr. 13, Seite 468.

63. Traugott: „Zur Differenzierung von Streptokokkenstämmen durch Fromme's Lezithinverfahren."
Zeitschrift für Geburtshilfe und Gynaekologie 1910, Band 66, Seite 331.

64. Traugott und Goldstrom: Zit. nach Carl Ruge II: „Studien zur Virulenzprüfung der Streptokokken."
Archiv für Gynaekologie 1924, Band 121, Seite 363.

65. Vosselmann: „Inaugural-Dissertation, Straßburg 1911." Zit. nach Schäfer: „Zur Frage der Selbstinfektion."
Archiv für Gynaekologie 1917, Band 106, Heft 3, Seite 407.

66. Vystavel: „Die Hämolyse der Streptokokken als variable Eigenschaft."
Wiener klinische Wochenschrift 1912, Nr. 4, Seite 149.

67. Walthard: Zit. nach Carl Ruge II: „Studien zur Virulenzprüfung der Streptokokken."
Archiv für Gynaekologie 1924, Band 121, Seite 363.

68. Winter: Zit. nach Carl Ruge II: „Studien zur Virulenzprüfung der Streptokokken."
Archiv für Gynaekologie 1924, Band 121, Seite 363.

69. Wright: Zit. nach F. Neufeld.
Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (Kolle-Wassermann), Band II, Seite 401—452.

Lebenslauf.

Am 9. Dezember 1904 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Georg Beyer und seiner Frau Agnes, geb. Gedicke zu Rheine i. W. geboren. Nach fünfjähriger Volksschulbildung besuchte ich das Gymnasium Dionysianum und Realgymnasium zu Rheine i. W., das ich mit dem Zeugnis der Reife Ende Februar 1925 verließ. Ich studierte dann Medizin und zwar ein Semester in München und drei Semester in Münster, wo ich im Mai 1927 das Physikum bestand. Von meinen klinischen Semestern verbrachte ich eins in München, eins in Wien und vier in Münster. Das medizinische Staatsexamen beendigte ich am 5. Juli 1930 zu Münster. Vom 1. August 1930 bis zum 1. Februar 1931 war ich als Medizinal-Praktikant am Mathias-Spital zu Rheine; seit dem 1. Februar 1931 bin ich an der Medizinischen Universitätsklinik zu Münster tätig.

Anton Beyer.